

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2001年4月26日 (26.04.2001)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 01/28559 A1

- (51) 国際特許分類: A61K 31/4439, 47/32, 47/02, C07D 401/12
- (21) 国際出願番号: PCT/JP00/07285
- (22) 国際出願日: 2000年10月19日 (19.10.2000)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願平 11/298063
1999年10月20日 (20.10.1999) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): エーザイ株式会社 (EISAI CO., LTD.) [JP/JP]; 〒112-8088 東京都文京区小石川4丁目6番10号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 鶴飼宏治 (UKAI, Koji) [JP/JP]; 〒500-8384 岐阜県岐阜市藪田南3-3-1 Gifu (JP). 藤岡 賢 (FUJIOKA, Satoshi) [JP/JP]; 〒491-0051 愛知県一宮市今伊勢町馬寄字舟入39-1-204 Aichi (JP). 水野 満 (MIZUNO, Mitsuru) [JP/JP]; 〒491-0053
- (74) 代理人: 古谷 馨, 外 (FURUYA, Kaoru et al.); 〒103-0007 東京都中央区日本橋浜町2-17-8 浜町花長ビル6階 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (国内): AU, BR, CA, CN, HU, JP, KR, MX, NO, NZ, RU, SG, US.
- (84) 指定国 (広域): ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告書
- 2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: METHOD FOR STABILIZING BENZIMIDAZOLE COMPOUNDS

(54) 発明の名称: ベンズイミダゾール系化合物安定化方法

(57) Abstract: The invention provides a method for stabilizing peroral solid preparations containing benzimidazole compounds or physiologically acceptable salts thereof. Specifically, a method for stabilizing benzimidazole compounds or physiologically acceptable salts thereof, characterized by blending the compounds or the salts with (1) crospovidone and, if necessary, (2) sodium hydroxide and/or potassium hydroxide.

(57) 要約:

本発明は、ベンズイミダゾール系化合物又はその生理学的に許容される塩を含有する内服用固形製剤の安定化方法を提供する。すなわち、ベンズイミダゾール系化合物又はその生理学的に許容される塩に、1) クロスビドン、又は、クロスビドンと2) 水酸化ナトリウム及び/又は水酸化カリウムを配合することを特徴とするベンズイミダゾール系化合物又はその生理学的に許容される塩の安定化方法を提供する。

明細書

ベンズイミダゾール系化合物安定化方法

技術分野

本発明は、ベンズイミダゾール系化合物又はその生理学的に許容される塩を含有する内服用固形製剤の安定化方法に関する。

従来技術

ベンズイミダゾール系化合物又はその生理学的に許容される塩は、いわゆるプロトンポンプの強い阻害作用を有し、胃酸分泌を抑制することにより、胃潰瘍、十二指腸潰瘍等の治療剤として広く使用されている。一方、ベンズイミダゾール系化合物は化学的に非常に不安定なため、製剤化にあたっては種々の工夫がなされている。例えば、特開昭62-277322号公報にはベンズイミダゾール系化合物にマグネシウム及び／又はカルシウムの塩基性無機塩を配合することを特徴とする安定化された医薬組成物の製法が開示され、特開昭62-258320号公報にはベンズイミダゾール系化合物を含む核部分にアルカリ化合物を配合し、水溶性ないし水で急速に分解する錠剤の賦形剤、又は重合体で水溶性のフィルム形成化合物等により被覆しさらに腸溶性皮膜で被覆する経口医薬製剤が開示されている。

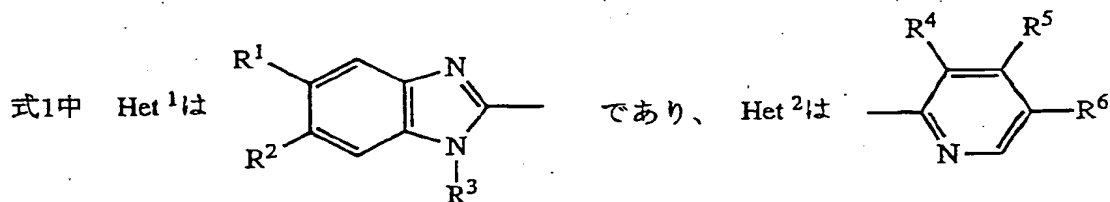
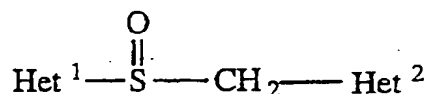
しかしながら、上記技術によっても製剤における安定性は充分ではなく、更なる改善が求められている。すなわち本発明は、ベンズイミダゾール系化合物を含有する内服用固形製剤をより一層安定化する方法、特に着色変化の防止方法の提供を目的とするものである。

発明の開示

本発明は、下記構造式（式1）で示されるベンズイミダゾール系化合物又はその生理学的に許容される塩に、クロスポビドンを配合することを特徴とする

ベンズイミダゾール系化合物又はその生理学的に許容される塩の安定化方法である。

式 1



であり、R¹およびR²は同じかまたは異なっていて、水素、メトキシ及びジフルオロメトキシから選択され、R³は水素及びナトリウムから選択され、R⁴、R⁵およびR⁶は同じかまたは異なっていて、水素、メチル、メトキシ、メトキシプロポキシ及びトリフルオロエトキシから選択される。

さらに、本発明は式1で示されるベンズイミダゾール系化合物又はその生理学的に許容される塩に、1) クロスボビドンと2) 水酸化ナトリウム及び/又は水酸化カリウムを配合することを特徴とするベンズイミダゾール系化合物又はその生理学的に許容される塩の安定化方法である。

また、本発明は式1で示されるベンズイミダゾール系化合物又はその生理学的に許容される塩に、クロスボビドン又は、1) クロスボビドンと2) 水酸化ナトリウム及び/又は水酸化カリウムを配合してなる核に腸溶性皮膜を被覆することを特徴とするベンズイミダゾール系化合物又はその生理学的に許容される塩の安定化方法である。

また、本発明は、上記式1で示されるベンズイミダゾール系化合物又はその生理学的に許容される塩に、クロスボビドンを配合することを特徴とするベンズイミダゾール系化合物又はその生理学的に許容される塩の着色変化を防ぐ方法を提供する。

本発明において、核とは、錠剤、顆粒剤などを意味する。ベンズイミダゾール系化合物は酸性状態において極めて不安定であり、ベンズイミダゾール系化

化合物を服用した場合、胃内において胃酸と接触すると直ちに分解し、その生理活性を失う。したがって、胃内における分解を防ぐためには胃内で溶解しない製剤、すなわちベンズイミダゾール系化合物を含む核に腸溶性の物質を被覆した製剤とする必要があるのである。

本発明は、また、式1で示されるベンズイミダゾール系化合物又はその生理学的に許容される塩に、クロスボビドン又は、1) クロスボビドンと2) 水酸化ナトリウム及び/又は水酸化カリウムを配合してなる核に中間皮膜を被覆し、更に腸溶性皮膜を被覆することを特徴とするベンズイミダゾール系化合物又はその生理学的に許容される塩の安定化方法である。

腸溶性皮膜は一般に酸性物質であるため、ベンズイミダゾール系化合物との直接接触は好ましくない。そこでベンズイミダゾール系化合物を含有する核と腸溶性皮膜の中間に、不活性な中間皮膜を施すことができる。ここで不活性とはベンズイミダゾール系化合物の安定性に悪影響を及ぼさないことを意味する。

不活性な中間皮膜は水溶性高分子、水溶解性若しくは水分散性物質、水不溶性物質のいずれでもよく具体的には、クロスボビドン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、乳糖、マンニトール、デンプン、結晶セルロース、エチルセルロース等を挙げることができる。なお、特開平1-290628号公報に開示されているように、水不溶性物質で中間皮膜を施す場合には、皮膜中に水不溶性の微粒子を混合してもよい。

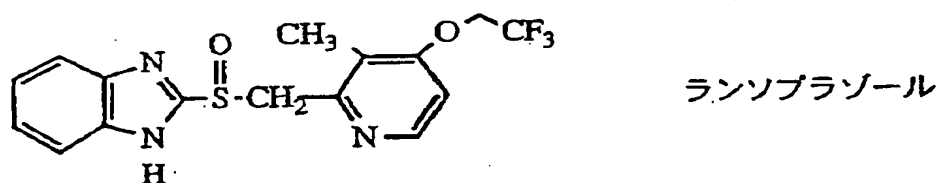
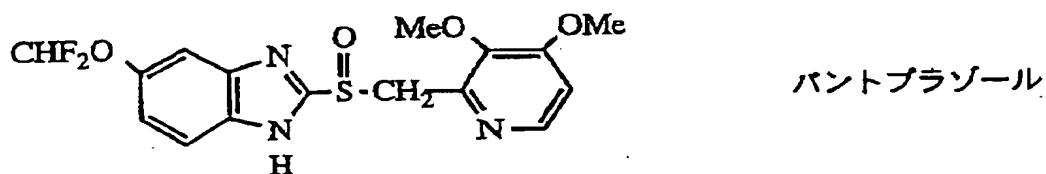
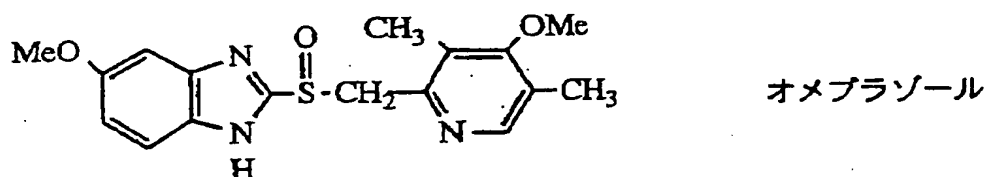
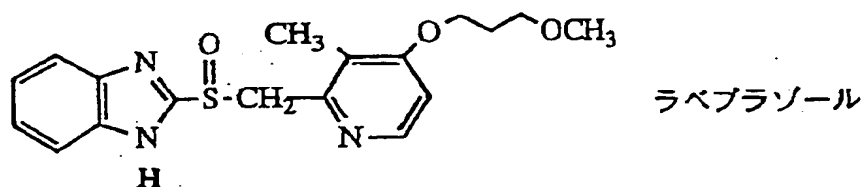
本発明に係る中間皮膜の組成は、特に、クロスボビドン又は1) クロスボビドンと2) ヒドロキシプロピルセルロース及び/又はエチルセルロースの配合が望ましい。1) クロスボビドンと2) ヒドロキシプロピルセルロース及び/又はエチルセルロースを配合した中間皮膜におけるヒドロキシプロピルセルロース及び/又はエチルセルロースの配合比率は、クロスボビドン1重量部に対して0.1～1重量部であることが望ましい。

本発明におけるベンズイミダゾール系化合物又はその生理学的に許容される塩の好ましい例としては、ラベプラゾール、オメプラゾール、パントプラゾール、ランソプラゾールまたはそのナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩

等を挙げることができる。さらに、本発明においては、式1で表されるベンズイミダゾール系化合物又はその生理学的に許容される塩が、ラベプラゾール又はそのナトリウム塩である場合に、特に優れた効果を示す。

各化合物の構造式を式3に示す。

式3



以下、ベンズイミダゾール系化合物又はその生理学的に許容される塩をベンズイミダゾール系化合物と称する。

本発明におけるベンズイミダゾール系化合物は公知の方法により製造することができる。例えば、特開昭52-62275号公報、特開昭54-141783号公報、特開平1-6270号公報等の開示される方法により製造することができる。

本発明におけるベンズイミダゾール系化合物とクロスポビドンとの配合比率

は、ベンズイミダゾール系化合物 1 重量部に対して 0.5 ～ 5 重量部であることが望ましい。

本発明におけるベンズイミダゾール系化合物を含有する組成物及び/又は製剤には、クロスボビドンの配合は必須であるが、それに加えて、さらに、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム又は炭酸ナトリウムのいずれかを単独で配合して用いることもできるし、またこれらを 2 種以上組み合わせて用いることもできる。

ベンズイミダゾール系化合物と水酸化ナトリウム、水酸化カリウム又は炭酸ナトリウムとの配合比率は、ベンズイミダゾール系化合物 1 重量部に対して 0.01 ～ 2 重量部であることが望ましい。

ベンズイミダゾール系化合物は、通常の添加剤を配合した組成物及び/又は製剤においては、加温・加湿保存条件下で極めて不安定であり、分解が促進される。その分解時には、不純物量の増加のみならず、特にベンズイミダゾール系化合物を配合した組成物及び/又は製剤の色の着色変化が大きく認められる。

本発明は、ベンズイミダゾール系化合物に、クロスボビドン又は 1) クロスボビドンと 2) 水酸化ナトリウム及び/又は水酸化カリウムを配合した組成物及び/又は製剤において、ベンズイミダゾール系化合物又はその生理学的に許容される塩の着色変化の防止方法である。尚、製剤とは、例えば、ベンズイミダゾール系化合物に、クロスボビドン又は、1) クロスボビドンと 2) 水酸化ナトリウム及び/又は水酸化カリウムを配合してなる核に腸溶性皮膜を被覆した製剤、中間皮膜を被覆し、更に腸溶性皮膜を被覆した製剤を意味する。

本発明に係るベンズイミダゾール系化合物の安定化方法は、ベンズイミダゾール系化合物の含量安定性の向上、生成不純物量の減少だけでなく、着色変化を抑制するという極めて顕著な効果を有する方法である。

本発明に係るベンズイミダゾール系化合物に、クロスボビドン又は、1) クロスボビドンと 2) 水酸化ナトリウム及び/又は水酸化カリウムを配合してなる組成物を用いて製剤を製造するには、通常用いられる乳糖、マンニトール等の賦形剤を用いることができる。結合剤としてはヒドロキシプロピルセルロース、

崩壊剤としてはクロスポビドンを用いることが望ましい。

また、一般に崩壊剤として用いられるクロスポビドンは、微粉碎することにより本来の崩壊剤としての崩壊力、膨潤力を減少させる事ができることが知られている。微粉碎化及び/又は篩分けをした粒径の小さいクロスポビドンは、本発明においてはベンズイミダゾール系化合物の安定化剤として使用するものであり、通常の崩壊剤としての添加量（10%以下）を上回る添加が可能である。微粉碎化及び/又は篩分けをしたクロスポビドンの平均粒径は、数 μm ～50 μm が望ましい。

したがって、本発明に係る組成物又は製剤において、クロスポビドンは、平均粒径が数 μm ～50 μm の粒径の小さい微粉クロスポビドンを使用することが好ましい。もちろん、微粉クロスポビドンと通常のクロスポビドンを併用してもよい。

本発明に係る組成物又は製剤は、通常用いられる方法により製造することができる。

即ち、例えば、ベンズイミダゾール系化合物にクロスポビドン又は、1) クロスポビドンと2) 水酸化ナトリウム及び/又は水酸化カリウムを配合して、賦形剤を加えて乾式又は湿式造粒を行い、必要に応じてクロスポビドン等の崩壊剤を加えて打錠し製することができる。もちろん、この方法に限定される訳ではない。

具体例として、例えば、ベンズイミダゾール系化合物であるラベプラゾールナトリウム10g、クロスポビドン20g、マンニトール42.7g、ヒドロキシプロピルセルロース1.5gを混合し、さらに混合しながらエタノールに溶解又は分散させた水酸化ナトリウム及び/又は水酸化カリウムを徐々に加えて造粒し、乾燥後スピードミル（16メッシュ）にて整粒を行なう。これにステアリン酸マグネシウム0.8gを加えて混合後打錠してラベプラゾールナトリウム10mgを含有する1錠75mgの錠剤を得ることができる。

この錠剤に、流動層装置又はパンコーティング装置を用いてクロスポビドンを分散させたヒドロキシプロピルセルロースのエタノール溶液を噴霧して中間

皮膜を施し、さらに、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート又は腸溶性メタアクリル酸コポリマーのエタノール溶液又は含水エタノール溶液を噴霧することにより中間皮膜を施した腸溶錠を製造することができる。

本発明によると、非常に不安定なベンズイミダゾール系化合物を安定化する方法の提供が可能である。その効果例を以下に示す。

実験例

錠剤中のクロスボビドンの効果

下記に示す実施例 1～3 で得られたクロスボビドン添加量の異なる錠剤を、冷所及び 40℃ 相対湿度 75%（開放条件下）で各々 1 週間保存した。尚、対照例 1 として、クロスボビドンを含まない製剤を同時に 1 週間保存した

保存した各製剤について、色差計（SE-200 型、日本電色工業（株））を用いて、冷所保存品の色座標（明度（L）、色相（a）、彩度（b））を対照にした時の 40℃ 相対湿度 75%（開放条件下）保存品の色座標の変化を色差（ ΔE ）で評価した。尚、色差（ ΔE ）が大きいほど、冷所保存品と比較して 40℃ 相対湿度 75%（開放条件下）保存品の着色変化が大きいことを意味する。表 1 に色差（ ΔE ）の値を実施例ごとに示した。

表 1

| 処方 | 対照例1 | 実施例1 | 実施例2 | 実施例3 |
|------------------|-------|-------|-------|-------|
| ラベプラゾールナトリウム | 20.0 | 20.0 | 20.0 | 20.0 |
| マンニトール | 125.4 | 105.4 | 85.4 | 65.4 |
| クロスボビドン | - | 20.0 | 40.0 | 60.0 |
| ヒドロキシプロピルセルロース | 3.0 | 3.0 | 3.0 | 3.0 |
| ステアリン酸マグネシウム | 1.6 | 1.6 | 1.6 | 1.6 |
| (小計) | 150.0 | 150.0 | 150.0 | 150.0 |
| <hr/> | | | | |
| 製剤物性 | | | | |
| 色差(ΔE) | 40.93 | 23.75 | 16.18 | 14.38 |

処方単位:mg

クロスボビドンの添加量の増加に依存して 40℃ 相対湿度 75%（開放条件下）保存品の色差（ ΔE ）が減少し製剤の着色変化が小さくなったことから、本発明におけるクロスボビドンがベンズイミダゾール系化合物又はその生理学

的に許容される塩の着色変化の防止に及ぼす効果は明らかである。

錠剤中の水酸化ナトリウム効果

下記に示す実施例 2 及び実施例 4～5 で得られた水酸化ナトリウム添加量の異なる錠剤を、冷所及び 40℃相対湿度 75%（開放条件下）で各々 1 週間保存した。また、対照例 2 として、炭酸ナトリウムを添加した製剤を同様に 1 週間保存した。

保存した各製剤について、冷所保存品の色座標を対照にした時の 40℃相対湿度 75%（開放条件下）保存品の色差（ ΔE ）を同様の手法により評価した。また、日本薬局方に従って、冷所及び 40℃相対湿度 75%（開放条件下）に保存した錠剤の崩壊試験を行なった。さらに、高速液体クロマトグラフィーを用いて 40℃相対湿度 75%（開放条件下）に保存された錠剤中のラベプラゾールの分解に基づく不純物量（%）を測定した。結果を表 2 に示した。

表 2

| 処方 | 実施例 2 | 実施例 4 | 実施例 5 | 対照例 2 |
|-----------------------|----------|---------|---------|-----------|
| ラベプラゾールナトリウム | 20.0 | 20.0 | 20.0 | 20.0 |
| マンニトール | 85.4 | 84.8 | 84.4 | 75.4 |
| クロスボビドン | 40.0 | 40.0 | 40.0 | 40.0 |
| 水酸化ナトリウム | - | 0.6 | 1.0 | - |
| 無水炭酸ナトリウム | - | - | - | 10.0 |
| ヒドロキシプロピルセルロース | 3.0 | 3.0 | 3.0 | 3.0 |
| ステアリン酸マグネシウム | 1.6 | 1.6 | 1.6 | 1.6 |
| (小計) | 150.0 | 150.0 | 150.0 | 150.0 |
| <hr/> | | | | |
| 製剤物性 | | | | |
| 色差 (ΔE) | 16.18 | 17.45 | 17.88 | 17.27 |
| 崩壊時間 (分) | | | | |
| 冷所保存品 | 5.8～6.2 | 3.6～4.1 | 3.7～4.0 | 7.3～8.1 |
| 40℃相対湿度 75% 保存品 (開放下) | 8.1～10.1 | 4.0～5.1 | 5.5～6.1 | 22.8～24.0 |
| HPLC 不純物量 (%) | | | | |
| 40℃相対湿度 75% 保存品 (開放下) | 2.99 | 2.38 | 2.31 | 1.96 |

処方単位: mg

クロスボビドンを含有する 40℃相対湿度 75%（開放条件下）保存品の色差（ ΔE ）は、水酸化ナトリウムの添加量による大きな変化は認めなかったが、水酸化ナトリウムの添加量の増加に依存して 40℃相対湿度 75%（開放条件

下) 保存品のHPLC不純物量(%)が減少したことから、本発明における水酸化ナトリウムがベンズイミダゾール系化合物又はその生理学的に許容される塩の安定化に及ぼす効果は明らかである。

また、炭酸ナトリウムの添加によっても40℃相対湿度75%(開放条件下)保存品において、色差(ΔE)及びHPLC不純物量(%)における安定化効果が認められた。

しかし、40℃相対湿度75%(開放条件下)保存品の崩壊時間に関しては、水酸化ナトリウム添加処方では冷所品と比較して変化がなかったのに対し、炭酸ナトリウム添加処方では崩壊時間の大幅な延長が認められた。

クロスポビドンと共に配合する添加剤の安定性効果としては、水酸化ナトリウム添加処方の方が、炭酸ナトリウム添加処方と比較して優れていることは明らかである。

実施例

以下に実施例を挙げて本発明を更に詳細に説明するが、本発明がこれらに限定されるわけではない。

実施例1～3

配合するクロスポビドン量をベンズイミダゾール系化合物1重量部に対して1重量部(実施例1)、2重量部(実施例2)、3重量部(実施例3)の3水準とり、錠剤を調製した。

即ち、ラベプラゾールナトリウム20gにクロスポビドン20～60g、マンニトール65.4～105.4g、ヒドロキシプロピルセルロース3gを各々加え混合しながら、エタノールを徐々に加え攪拌湿式造粒をした。顆粒を乾燥、整粒後にステアリン酸マグネシウム1.6gを粉添後、打錠してラベプラゾールナトリウムを20mg含む1錠150mgの錠剤を得た。各処方を表1に示した。

実施例4～5

配合する水酸化ナトリウム量をベンズイミダゾール系化合物1重量部に対し

て0.03重量部（実施例4）、0.05重量部（実施例5）の2水準をとり、錠剤を調製した。

即ち、ラベプラゾールナトリウム20gに水酸化ナトリウム0.6～1.0g、クロスボドン40g、マンニトール84.4～84.8g、ヒドロキシプロピルセルロース3gを各々加え混合しながら、エタノールに溶解させた水酸化ナトリウム0.6～1.0gを徐々に加え攪拌湿式造粒をした。顆粒を乾燥、整粒後にステアリン酸マグネシウム1.6gを粉添後、打錠してラベプラゾールナトリウムを20mg含む1錠150mgの錠剤を得た。各処方を表2に示した。

実施例6

実施例5で得られた錠剤に、流動層造粒装置を用いてクロスボドンとヒドロキシプロピルセルロースを含有するエタノール液をコーティングし、中間皮膜15mgが層積された錠剤を得た。次に、中間皮膜被覆錠剤に、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、モノグリセライド、タルク、酸化チタン、赤色三二酸化鉄及びステアリン酸マグネシウムを含有する含水エタノール液を流動層造粒装置を用いてスプレーし、腸溶性皮膜15mgが被覆されたラベプラゾールナトリウム20mg含む1錠180mgの腸溶錠を得た。

実施例6の錠剤をPTP包装（下面はアルミニウムシート使用）し、冷所及び40℃相対湿度75%（開放条件下）で1週間保存した結果、HPLC不純物量は、両保存条件下において差異はなく安定であった。

実施例7

実施例5の処方の半量を打錠してラベプラゾールナトリウムを10mg含む1錠75mgの錠剤を得た。この錠剤に、パンコーティング装置を用いてクロスボドンとヒドロキシプロピルセルロースを含有するエタノール液をコーティングし、中間皮膜10mgが層積された錠剤を得た。次に、中間皮膜被覆錠剤に、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、モノグリセライド、タルク、酸化チタン、黄色三二酸化鉄及びステアリン酸マグネシウムを含有する含水エタノール液をパンコーティング装置を用いてスプレーし、腸溶性皮膜1

0 mg が被覆されたラベプラゾールナトリウム 10 mg 含む 1錠 95 mg の腸溶錠を得た。

実施例 7 の錠剤を PTP 包装し、冷所及び 40℃ 相対湿度 75%（開放条件下）で 1 週間保存した結果、HPLC 不純物量は、両保存条件下において差異はなく安定であった。

実施例 8

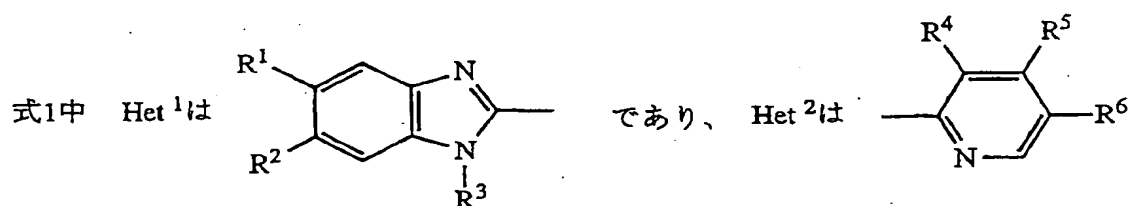
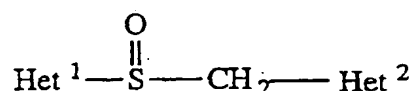
実施例 5 の処方の半量を打錠してラベプラゾールナトリウムを 10 mg 含む 1錠 75 mg の錠剤を得た。この錠剤に、流動層造粒装置を用いてクロスポビドンとエチルセルロースを含有するエタノール液をコーティングし、中間皮膜 3 mg が層積された錠剤を得た。次に、中間皮膜被覆錠剤に、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、モノグリセライド、タルク、酸化チタン及びステアリン酸マグネシウムを含有する含水エタノール液を流動層造粒装置を用いてスプレーし、腸溶性皮膜 10 mg が被覆されたラベプラゾールナトリウム 10 mg 含む 1錠 90 mg の腸溶錠を得た。

実施例 8 の錠剤を PTP 包装し、冷所及び 40℃ 相対湿度 75%（開放条件下）で 1 週間保存した結果、HPLC 不純物量は、両保存条件下において差異はなく安定であった。

請求の範囲

1. 下記構造式(式1)で示されるベンズイミダゾール系化合物又はその生理学的に許容される塩に、クロスボビドンを配合することを特徴とするベンズイミダゾール系化合物又はその生理学的に許容される塩の安定化方法。

式1



であり、R¹およびR²は同じかまたは異なっていて、水素、メトキシ及びジフルオロメトキシから選択され、R³は水素及びナトリウムから選択され、R⁴、R⁵およびR⁶は同じかまたは異なっていて、水素、メチル、メトキシ、メトキシプロポキシ及びトリフルオロエトキシから選択される。

2. 式1で示されるベンズイミダゾール系化合物又はその生理学的に許容される塩に、1) クロスボビドンと2) 水酸化ナトリウム及び/又は水酸化カリウムを配合することを特徴とするベンズイミダゾール系化合物又はその生理学的に許容される塩の安定化方法。

3. 式1で示されるベンズイミダゾール系化合物又はその生理学的に許容される塩に、クロスボビドン又は、1) クロスボビドンと2) 水酸化ナトリウム及び/又は水酸化カリウムを配合してなる核に腸溶性皮膜を被覆することを特徴とするベンズイミダゾール系化合物又はその生理学的に許容される塩の安定化方法。

4. 式1で示されるベンズイミダゾール系化合物又はその生理学的に許容される塩に、クロスボビドン又は、1) クロスボビドンと2) 水酸化ナトリウム及び/又は水酸化カリウムを配合してなる核に中間皮膜を被覆し、更に腸溶性

皮膜を被覆することを特徴とするベンズイミダゾール系化合物又はその生理学的に許容される塩の安定化方法。

5. ベンズイミダゾール系化合物又はその生理学的に許容される塩と、クロスポビドンとの配合比率がベンズイミダゾール系化合物又はその生理学的に許容される塩 1 重量部に対して 0.5 ～ 5 重量部である請求項 1 ～ 請求項 4 のいずれか 1 項に記載の安定化方法。

6. ベンズイミダゾール系化合物又はその生理学的に許容される塩が、ラベプラゾール、オメプラゾール、パントプラゾール、ランソプラゾール又はその生理学的に許容される塩である請求項 1 ～ 請求項 5 のいずれか 1 項に記載の安定化方法。

7. 安定化方法が、ベンズイミダゾール系化合物又はその生理学的に許容される塩の着色変化の防止方法である請求項 1 ～ 請求項 6 のいずれか 1 項に記載の安定化方法。

8. 請求項 1 に定義したベンズイミダゾール系化合物又はその生理学的に許容される塩に、クロスポビドンを配合することを特徴とするベンズイミダゾール系化合物又はその生理学的に許容される塩の着色変化を防ぐ方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/07285

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K31/4439, A61K47/32, A61K47/02, C07D401/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K31/4439, A61K47/32, A61K47/02, C07D401/12

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CA (STN), EMBASE (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|---|-----------------------|
| PX | EP, 0960620, A (Ranbaxy Laboratories, Limited), 01 December, 1999 (01.12.99) (Family: none) | 1, 5-8 |
| X | WO, 97/12580, A (PHARMA PASS LLC), 10 April, 1997 (10.04.97), Claims; examples 1 to 26 & WO, 97/012581, A & AU, 006998796, A & AU, 006998896, A & FR, 002742050, A & FR, 002745181, A & FR, 002747573, A & NO, 000981284, A & EP, 00854718, A & EP, 000859612, A & JP, 10-511117, A & JP, 11-504343, A & CN, 001197456, A & NZ, 000318501, A | 1, 5-8 |
| X | WO, 98/053798, A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 03 December, 1998 (03.12.98), Claims; page 12, line 27 to page 13, line 14 & JP, 11-043429, A & AU, 007451198, A | 1, 6 2-4 |
| Y | EP, 000584588, A (NIPPON CHEMIPHAR CO., LTD.), 02 March, 1994 (02.03.94) & JP, 06-056665, A | 2-4 |

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
06 December, 2000 (06.12.00)

Date of mailing of the international search report
19 December, 2000 (19.12.00)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JPO0/07285

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))
Int. Cl⁷ A61K31/4439, A61K47/32, A61K47/02, C07D401/12

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))
Int. Cl⁷ A61K31/4439, A61K47/32, A61K47/02, C07D401/12

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
CA(STN), EMBASE(STN), MEDLINE(STN), BIOSIS(STN)

C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
|-----------------|--|------------------|
| PX | EP, 0960620, A (Ranbaxy Laboratories, Limited) 01. 12月. 1999 (01. 12. 99) (ファミリーなし) | 1, 5-8 |
| X | WO, 97/12580, A (PHARMA PASS LLC) 10. 4月. 1997 (10. 04. 97) 特許請求の範囲、実施例 1 ~ 26 & WO, 97/012581, A & AU, 006998796, A & AU, 006998896, A & FR, 002742050, A & FR, 002745181, A & FR, 002747573, A & NO, 000981284, A & EP, 00854718, A & EP, 000859612, A & JP, 10-511117, A & JP, 11-504343, A & CN, 001197456, A & NZ, 000318501, A | 1, 5-8 |

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

06. 12. 00

国際調査報告の発送日

19. 12. 00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

八原 由美子



4 C

9 2 6 1

電話番号 03-3581-1101 内線 3451

| C (続き) 関連すると認められる文献 | | |
|---------------------|---|------------------|
| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
| X Y | WO, 98/053798, A (武田薬品工業株式会社) 03. 12月. 1998 (03. 12. 98) 特許請求の範囲、第 1 2 頁第 2 7 行～第 1 3 頁第 1 4 行 & JP, 11-043429, A & AU, 007451198, A | 1, 6 2-4 |
| Y | EP, 000584588, A (NIPPON CHEMIPHAR CO., LTD.) 02. 3月. 1994 (02. 03. 94) & JP, 06-056665, A | 2-4 |

1 METHODS FOR STABILIZING BENZIMIDAZOLE COMPOUNDS

TECHNICAL FIELD

The present invention relates to a method for stabilizing a pharmaceutical preparation of the solid dosage form for internal use containing a benzimidazole-based compound or a physiologically acceptable salt thereof.

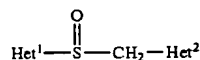
PRIOR ART

A benzimidazole-based compound or a physiologically acceptable salt thereof has a strong inhibitory action on the so-called proton pump, and it is widely used as a therapeutic agent for stomach ulcer, duodenal ulcer etc., by inhibiting gastric acid secretion. On the other hand, the benzimidazole type compound is chemically very unstable, so various measures have been invented for pharmaceutical manufacturing thereof. For example, JP-A 62-277322 discloses a process for producing a stabilized pharmaceutical composition comprising a basic inorganic salt of magnesium and/or calcium incorporated into a benzimidazole type compound, and JP-A 62-258320 discloses an oral pharmaceutical preparation prepared by incorporating an alkali compound into the portion of a core containing a benzimidazole type compound, then coating it with fillers for tablets soluble in water or rapidly degradable with water or with a polymeric and water-soluble film-forming compound, and further coating it with an enteric coating.

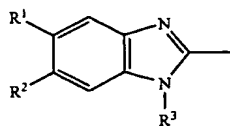
However, the stability of such pharmaceutical preparations is still insufficient even by the prior art described above, so there is demand for further improvements. That is, the object of the invention is to provide a method for further stabilizing a pharmaceutical preparation of the solid dosage form for internal use comprising a benzimidazole-based compound, specifically, a method for preventing it from being colored.

DISCLOSURE OF THE INVENTION

The present invention is a method for stabilizing a benzimidazole-based compound or a physiologically acceptable salt thereof, comprising incorporating a crospovidone to a benzimidazole-based compound represented by the following structure (Formula 1), or a physiologically acceptable salt thereof.

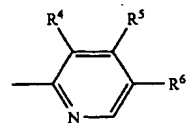


In the formula 1, Het¹ is



Het² is

2



R¹ and R² are the same as or different from each other and are selected from hydrogen, methoxy and difluoromethoxy; R³ is selected from hydrogen and sodium; and R⁴, R⁵ and R⁶ are the same as or different from each other and are selected from hydrogen, methyl, methoxy, methoxypropoxy and trifluoroethoxy.

Furthermore, the present invention is a method for stabilizing a benzimidazole-based compound or a physiologically acceptable salt thereof, comprising incorporating 1) a crospovidone and 2) sodium hydroxide and/or potassium hydroxide to a benzimidazole-based compound represented by Formula 1 or a physiologically acceptable salt thereof.

Furthermore, the present invention is a method for stabilizing a benzimidazole-based compound or a physiologically acceptable salt thereof, comprising coating a core formed by incorporating a crospovidone or 1) crospovidone and 2) sodium hydroxide and/or potassium hydroxide to a benzimidazole-based compound represented by Formula 1 or a physiologically acceptable salt thereof with an enteric coating.

Further, the present invention provides a method for preventing a benzimidazole-based compound or a physiologically acceptable salt thereof from changing in color, which comprises incorporating a crospovidone to the benzimidazole-based compound represented by the above Formula 1 or a physiologically acceptable salt thereof.

In the present invention, a core means a tablet, a granule and the like. A benzimidazole-based compound is extremely unstable in an acidic condition, and once taken orally it is decomposed rapidly upon contact with a gastric acid in a stomach, whereby losing its physiological activity. Accordingly, for the purpose of preventing a decomposition in a stomach, a formulation which is insoluble in the stomach, i.e., a formulation employing an enteric coating over a core containing a benzimidazole-based compound is required.

The present invention is also a method for stabilizing a benzimidazole-based compound or a physiologically acceptable salt thereof, comprising coating a core formed by incorporating a crospovidone or 1) a crospovidone and 2) sodium hydroxide and/or potassium hydroxide to a benzimidazole-based compound represented by Formula (1) or a physiologically acceptable salt thereof with an intermediate coating; and then coating it further with an enteric coating.

An enteric coating is generally an acidic substance, whose direct contact with a benzimidazole-based compound is desired to be avoided. Accordingly, an inactive intermediate film may be provided between a core containing a benzimidazole-based compound and an enteric coating. The term "inactive" used herein means no adverse effect on the stability of a benzimidazole-based compound.

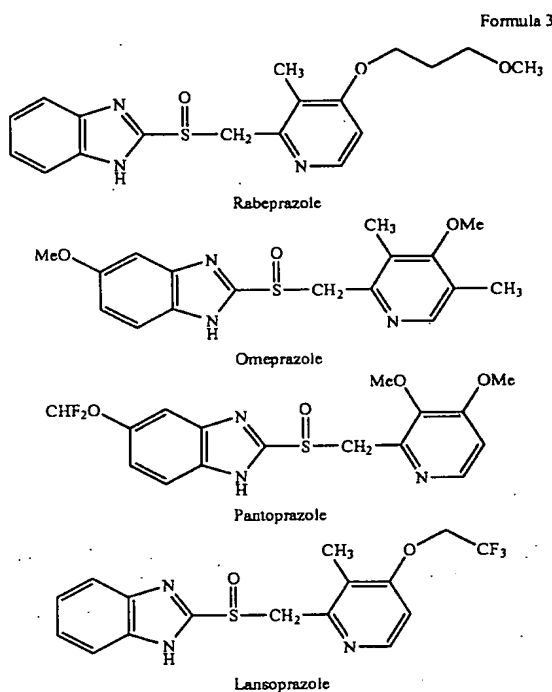
A material for such inactive intermediate film may for example be a water-soluble polymer, water-soluble or water-dispersible material or a water-insoluble material including a crospovidone, hydroxypropyl cellulose, hydroxypropylmethyl cellulose, lactose, mannitol, starch, crystalline cellulose, ethyl cellulose and the like. When an intermediate film is provided using a water-insoluble material as disclosed in

JP-A 1-290628, a microparticle of the water-insoluble material may be mixed with the film.

The composition of an intermediate film according to the present invention particularly preferably contains a crosopvidone or 1) a crosopvidone and 2) hydroxypropyl cellulose and/or ethyl cellulose. In an intermediate film containing 1) a crosopvidone and 2) hydroxypropyl cellulose and/or ethyl cellulose, the ratio of the hydroxypropyl cellulose and/or ethyl cellulose is preferably 0.1 to 1 part by weight based on 1 part of a crosopvidone.

A benzimidazole-based compound of the present invention or a physiologically acceptable salt may preferably be rabeprazole, omeprazole, pantoprazole, lansoprazole or their salts with sodium, potassium, magnesium and the like. A particularly excellent effect of the present invention is exerted when a benzimidazole-based compound represented by Formula 1 or a physiologically acceptable salt thereof is rabeprazole or its sodium salt.

The structure of each compound is shown in Formula 3.



A benzimidazole-based compound or its physiologically acceptable salt is hereinafter referred to together as a benzimidazole-based compound.

A benzimidazole-based compound of the present invention can be prepared by a method known. For example, it can be prepared by a method disclosed in any of JP-A 52-62275, JP-A 54-141783 and JP-A 1-6270 may be employed.

The weight ratio of a crosopvidone to a benzimidazole-based compound in the invention is preferably 0.5 to 5 parts by weight to 1 part of the benzimidazole-based compound.

While it is essential for a composition and/or a formulation containing a benzimidazole-based compound in the present invention to contain a crosopvidone. Further, sodium

hydroxide, potassium hydroxide and sodium carbonate may also be incorporated each alone or in combination with each other.

The weight ratio of any of sodium hydroxide, potassium hydroxide and sodium carbonate to a benzimidazole-based compound is preferably 0.01 to 2 parts by weight to 1 part of the benzimidazole-based compound.

A benzimidazole-based compound in a composition and/or a formulation supplemented with ordinary additives is extremely unstable and susceptible to a decomposition under a heated and humid storage condition. Such decomposition is accompanied not only with an increase in the impurity levels but also with the change in color of the composition and/or a formulation especially when a benzimidazole-based compound is incorporated.

The present invention is a method for preventing the change in color of a benzimidazole-based compound or its physiologically acceptable salt in a composition and/or a formulation formed by incorporating a crosopvidone or 1) crosopvidone and 2) sodium hydroxide and/or potassium hydroxide to the benzimidazole-based compound. A term "formulation" used herein means a formulation obtained by coating a core formed by incorporating a crosopvidone or 1) a crosopvidone and 2) sodium hydroxide and/or potassium hydroxide to a benzimidazole-based compound with an enteric coating or with an intermediate coating which is subsequently coated further with an enteric coating.

A method for stabilizing a benzimidazole-based compound according to the invention is a method exerting an extremely remarkable effect not only in ensuring the constant content of a benzimidazole-based compound and in reducing the amounts of impurities produced but also in suppressing any change in color.

In preparing a formulation using a composition obtained by incorporating a crosopvidone or 1) a crosopvidone and 2) sodium hydroxide and/or potassium hydroxide to a benzimidazole-based compound according to the present invention, ordinarily employed excipients such as lactose and mannitol may be employed. It is preferred to use hydroxypropyl cellulose as a binder and a crosopvidone as a disintegrant.

A crosopvidone employed usually as a disintegrant is known to undergo, when being divided finely, a reduction in the disintegrating or swelling ability it possessed naturally. Crosopvidone having a small particle diameter after being divided finely and/or sieved is used in the present invention as a stabilizer for a benzimidazole-based compound, and can be used in an amount exceeding the amount when added just as an ordinary disintegrant (10% or less). The average particle diameter of a finely-divided and/or sieved crosopvidone is preferably several μm to 50 μm .

Accordingly, in a composition or a formulation according to the present invention, it is preferred to use as a crosopvidone a finely-divided crosopvidone having an average particle diameter of several μm to 50 μm . It is a matter of course that a finely-divided crosopvidone or an ordinary crosopvidone are employed in combination.

A composition or a formulation according to the present invention can be produced by a method employed usually.

Thus, a benzimidazole-based compound is incorporated with a crosopvidone or 1) a crosopvidone and 2) sodium hydroxide and/or potassium hydroxide, and then combined with an excipient and then subjected to a dry or wet granulation and then compressed into a tablet optionally with an added disintegrant such as a crosopvidone. It is needless to say that it is not limited to this procedure.

Typically, 10 g of sodium rabeprazole which is a benzimidazole-based compound, 20 g of a crospovidone, 42.7 g of mannitol and 1.5 g of hydroxypropyl cellulose were mixed and then sodium hydroxide and/or potassium hydroxide dissolved or dispersed in ethanol was added in portions to effect a granulation, followed by drying and sieving with a speed mill (16 mesh size). The mixture is combined with 0.8 g of magnesium stearate and then compacted into a 75 mg tablet containing 10 mg of rabeprazole sodium.

Onto the tablet thus obtained, an ethanol solution of hydroxypropyl cellulose in which a crospovidone is dispersed was sprayed using a fluidized bed or a pan coater to form an intermediate film, onto which an ethanol solution or a hydrated ethanol solution of hydroxypropylmethyl cellulose phthalate or an enteric methacrylic acid copolymer to form an enteric coated tablet having an intermediate film.

According to the present invention, a method for stabilizing a benzimidazole-based compound which is extremely unstable can be provided. Effect of the present invention will be described.

Experiments

Effect of Crospovidone in Tablet

The tablets having various crospovidone contents obtained in Examples 1 to 3 described below were stored for one week in a cold place and also at 40° C. and 75% relative humidity (with being opened).

At the same time, a tablet containing no crospovidone was stored as a control for one week as Comparative Example 2.

Each formulation thus stored was evaluated based on the color difference (ΔE), measured by a color difference meter (Model SE-200, NIPPON DENSHOKU KOGYO), as an index of the change in the color coordinate (value (L), hue (a), chroma (b)) observed when stored at 40° C. and 75% relative humidity (with being opened) when compared with the control which was stored in the cold place. A larger color difference (ΔE) reflects a larger coloring of a sample stored at 40° C. and 75% relative humidity when compared with a control stored in the cold place. The values of the color difference (ΔE) of each Example are shown in Table 1.

TABLE 1

| Formulation | Control Example 1 | Example 1 | Example 2 | Example 3 |
|---------------------------------|----------------------|-----------|-----------|-----------|
| sodium rabeprazole | 20.0 | 20.0 | 20.0 | 20.0 |
| mannitol | 125.4 | 105.4 | 85.4 | 65.4 |
| crospovidone | — | 20.0 | 40.0 | 60.0 |
| sodium hydroxide | 3.0 | 3.0 | 3.0 | 3.0 |
| magnesium stearate | 1.6 | 1.6 | 1.6 | 1.6 |
| (subtotal) | 150.0 | 150.0 | 150.0 | 150.0 |
| preparation property | | | | |
| color difference (ΔE) | 40.93 | 23.75 | 16.18 | 14.38 |
| | | | Unit:mg | |

Since the color difference (ΔE) of a sample stored at 40° C. and 75% relative humidity (with being opened) and the change in color of the formulation were both reduced in response to the increase in the amount of the crospovidone added, it became evident that, in the present invention, the crospovidone had an inhibitory effect on the change in color of a benzimidazole-based compound or its physiologically acceptable salt.

Effect of Sodium Hydroxide in Tablet

The tablets having various sodium hydroxide contents obtained in Examples 2 and 4 to 5 described below were

stored for one week in a cold place and also at 40° C. and 75% relative humidity (with being opened). At the same time, a tablet containing sodium carbonate was stored as a control 2 for one week.

Each formulation thus stored was evaluated in the manner similar to that described above based on the color difference (ΔE) of a sample stored at 40° C. and 75% relative humidity (with being opened) when compared with the control which was stored in the cold place. A disintegration test of samples stored in a cold place and at 40° C. and 75% relative humidity (with being opened) was also performed according to Japanese Pharmacopoeia. In addition, a high performance liquid chromatography was employed to determine the level (%) of impurities derived from the decomposition of rabeprazole in a tablet stored at 40° C. and 75% relative humidity (with being opened). The results are shown in Table 2.

TABLE 2

| Formulation | Example 2 | Example 4 | Example 5 | Control Example 2 |
|--|-----------|-----------|-----------|----------------------|
| sodium rabeprazole | 20.0 | 20.0 | 20.0 | 20.0 |
| mannitol | 85.4 | 84.8 | 84.4 | 75.4 |
| crospovidone | 40.0 | 40.0 | 40.0 | 40.0 |
| sodium hydroxide | — | 0.6 | 1.0 | — |
| anhydrous sodium carbonate | — | — | — | 10.0 |
| hydroxypropyl cellulose | 3.0 | 3.0 | 3.0 | 3.0 |
| magnesium stearate | 1.6 | 1.6 | 1.6 | 1.6 |
| (subtotal) | 150.0 | 150.0 | 150.0 | 150.0 |
| preparation property | | | | |
| color difference (ΔE) | 16.18 | 17.45 | 17.88 | 17.27 |
| disintegration time (min) | 5.8-6.2 | 3.6-4.1 | 3.7-4.0 | 7.3-8.1 |
| stored in a cold place | | | | |
| 40° C. and 75% relative humidity (with being opened) | 8.1-10.1 | 4.0-5.1 | 5.5-6.1 | 22.8-24.0 |
| HPLC-measured impurities (%) | | | | |
| stored at 40° C. and 75% relative humidity (with being opened) | 2.99 | 2.38 | 2.31 | 1.96 |
| | | | | Unit:mg |

While the color difference (ΔE) of a crospovidone-supplemented sample stored at 40° C. and 75% relative humidity (with being opened) exhibited no substantial change in response to the change in the amount of sodium hydroxide added, the level (%) of the HPLC-measured impurities in a sample stored at 40° C. and 75% relative humidity (with being opened) was reduced in response to the increase in the amount of sodium hydroxide added. Therefore, in the present invention, it is evident that sodium hydroxide has an effectiveness in stabilizing a benzimidazole-based compound or its physiologically acceptable salt.

The addition of sodium carbonate also exhibited a stabilizing effect on the color difference (ΔE) and the HPLC-measured impurity level (%) of a sample stored at 40° C. and 75% relative humidity (with being opened).

On the other hand, the disintegration time of a sodium hydroxide-supplemented sample stored at 40° C. and 75% relative humidity (with being opened) exhibited no change when compared with a sample stored in a cold place, while a sodium carbonate-supplemented sample exhibited a substantially prolonged disintegration time.

It was evident that the stabilizing effect of an additive added together with a crospovidone was higher in a sodium hydroxide-supplemented formulation than in a sodium carbonate-supplemented formulation.

EXAMPLE

The present invention is described in more detail by referring to the following Examples, which are not intended to restrict the invention.

Examples 1 to 3

1 Part by weight of a benzimidazole-based compound was combined with 1 part by weight (Example 1), 2 parts by weight (Example 2) or 3 parts by weight (Example 3) of a crospovidone to formulate a tablet.

Thus, 20 g of rabeprazole sodium was admixed with 20 to 60 g of a crospovidone, 65.4 to 105.4 g of mannitol and 3 g of hydroxypropyl cellulose and then ethanol was added portionwise to effect a wet granulation with stirring. The granule was dried and grained, and then 1.6 g of magnesium stearate was dusted in, and the mixture was then compacted into tablets each of which weighed 150 mg and contained 20 mg of rabeprazole sodium. Each formulation is shown in Table 1.

Examples 4 to 5

1 part by weight of a benzimidazole-based compound was combined with 0.03 parts by weight (Example 4) or 0.05 parts by weight (Example 5) of sodium hydroxide to formulate a tablet.

Thus, 20 g of rabeprazole sodium was admixed with 0.6 to 1.0 g of sodium hydroxide, 40 g of a crospovidone, 84.4 to 84.8 g of mannitol and 3 g of hydroxypropyl cellulose and then 0.6 to 1.0 g of sodium hydroxide dissolved in ethanol was added portionwise to effect a wet granulation with stirring. The granule was dried and grained, and then 1.6 g of magnesium stearate was dusted in, and the mixture was then compacted into tablets each of which weighed 150 mg and contained 20 mg of rabeprazole sodium. Each formulation is shown in Table 2.

Example 6

A tablet obtained in Example 5 was coated with an ethanol solution containing a crospovidone and hydroxypropyl cellulose using a fluidized bed granulator to obtain a tablet having 15 mg of an intermediate film. Subsequently, onto the intermediate film-coated tablet, a hydrated ethanol solution containing hydroxypropyl methylcellulose phthalate, monoglyceride, talc, titanium oxide, iron oxide red and magnesium stearate was sprayed using a fluidized bed granulator, whereby yielding tablets each of which was coated with 15 mg of an enteric coating, weighed 180 mg and contained 20 mg of rabeprazole sodium.

A tablet obtained in Example 6 was packed in a PTP package (bottom sealed with aluminum foil) and stored in a cold place and at 40° C. and 75% relative humidity (with being opened) for one week, and no difference in the HPLC-measured impurity level was noted between the two storage conditions, indicating a stability.

Example 7

A half amount of the formulation of Example 5 was compacted into tablets each of which weighed 75 mg and contained 10 mg of rabeprazole sodium. Onto this tablet, an ethanol solution containing a crospovidone and hydroxypropyl cellulose was coated using a pan coater to obtain a tablet covered with 10 mg of an intermediate film. Onto this intermediate film-coated tablet, a hydrated ethanol solution containing hydroxypropyl methylcellulose phthalate, monoglyceride, talc, titanium oxide, iron oxide yellow and magnesium stearate was sprayed using a pan coater, whereby yielding tablets each of which was coated with 10 mg of an enteric coating, contained 10 mg of rabeprazole sodium and weighed 95 mg.

A tablet obtained in Example 7 was packed in a PTP package and stored in a cold place and at 40° C. and 75% relative humidity (with being opened) for one week, and no difference in the HPLC-measured impurity level was noted between the two storage conditions, indicating a stability.

Example 8

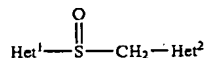
A half amount of the formulation of Example 5 was compacted into tablets each of which weighed 75 mg and contained 10 mg of rabeprazole sodium. Onto this tablet, an ethanol solution containing a crospovidone and ethyl cellulose was coated using a fluidized bed granulator to obtain a tablet covered with 3 mg of an intermediate film. Onto this intermediate film-coated tablet, a hydrated ethanol solution containing hydroxypropyl methylcellulose phthalate, monoglyceride, talc, titanium oxide and magnesium stearate was sprayed using a fluidized bed granulator, whereby yielding tablets each of which was coated with 10 mg of an enteric coating, contained 10 mg of rabeprazole sodium and weighed 90 mg.

A tablet obtained in Example 8 was packed in a PTP package and stored in a cold place and at 40° C. and 75% relative humidity (with being opened) for one week, and no difference in the HPLC-measured impurity level was noted between the two storage conditions, indicating a stability.

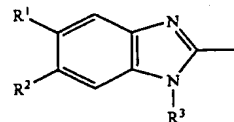
The invention claimed is:

1. A method for stabilizing a benzimidazole-based compound or a physiologically acceptable salt thereof, comprising incorporating by mixing together (1) a crospovidone, (2) sodium hydroxide, potassium hydroxide or a mixture thereof, and (3) a benzimidazole-based compound represented by the following Formula 1, or a physiologically acceptable salt thereof

Formula 1

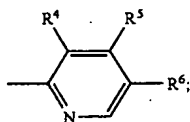


wherein Het¹ is



and Het² is

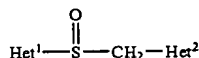
9



R¹ and R² are the same as or different from each other and are selected from hydrogen, methoxy and difluoromethoxy; R³ is selected from hydrogen and sodium; and R⁴, R⁵ and R⁶ are the same as or different from each other and are selected from hydrogen, methyl, methoxy, methoxypropoxy and trifluoroethoxy thereby forming a uniform mixture of components (1), (2) and (3);

wherein the benzimidazole-based compound (3) and the crespovidone (1) are incorporated with each other in a weight ratio of 0.5 to 5 part by weight to 1 part by weight of the benzimidazole-based compound and, wherein the sodium hydroxide or potassium hydroxide or their mixture (2) and the benzimidazole-based compound (3) are incorporated with each other in a weight ratio of 0.01 to 2 parts (2) to one part by weight of the benzimidazole-based compound (3) and, wherein the crespovidone (1) is present in an amount of more than 10 weight percent of the mixture.

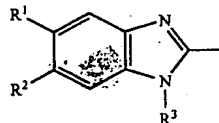
2. A method for preventing a benzimidazole-based compound or a physiologically acceptable salt thereof from changing in color, which comprises incorporating and mixing together (1) a crespovidone, (2) sodium hydroxide, potassium hydroxide or a mixture thereof, and (3) a benzimidazole-based compound represented by the following Formula 1, or a physiologically acceptable salt thereof



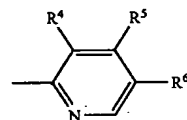
Formula 1

10

wherein Het¹ is



and Het² is



R¹ and R² are the same as or different from each other and are selected from hydrogen, methoxy and difluoromethoxy; R³ is selected from hydrogen and sodium; and R⁴, R⁵ and R⁶ are the same as or different from each other and are selected from hydrogen, methyl, methoxy, methoxypropoxy and trifluoroethoxy thereby forming a uniform mixture of components (1), (2) and (3);

wherein the benzimidazole-based compound and the crespovidone are incorporated with each other in a weight ratio of 0.5 to 5 part by weight to 1 part by weight of the benzimidazole-based compound and, wherein the sodium hydroxide or potassium hydroxide or their mixture (2) and the benzimidazole-based compound (3) are incorporated with each other in a weight ratio of 0.01 to 2 parts (2) to one part by weight of the benzimidazole-based compound (3) and,

wherein the crespovidone (1) is present in an amount of more than 10 weight percent of the mixture.

* * * * *